

腸管指向性Th17細胞の産生における腸間膜リンパ節の役割

著者	河部 剛史
号	82
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3104号
URL	http://hdl.handle.net/10097/62171

氏 名	かわべ たけし 河部 剛史
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学 位 論 文 題 目	腸管指向性 Th17 細胞の産生における腸間膜リンパ節の役割
論 文 審 査 委 員	主査 教授 石井 直人 教授 小笠原康悦 教授 高井 俊行

論 文 内 容 要 旨

ナイーブ T (以下 T_N) 細胞の恒常性維持増殖は、T 細胞の恒常性維持に重要な役割を果たすとともに、エイズ患者や造血幹細胞移植後の患者における T 細胞数の回復にも必須である。この増殖は、その速さにより「遅い増殖」および「速い増殖」の二つに分類され、速い増殖を経た T_N 細胞はエフェクター/エフェクター記憶 T (以下 T_{EM}) 細胞へと分化する。T_{EM} 細胞が腸管組織に豊富に存在することから、腸管関連組織における T 細胞恒常性維持増殖が腸管 T 細胞の生成に重要な役割を果たすとの可能性が想定される。しかしながら、こうした「臓器特異的」な恒常性維持増殖はこれまで十分に解明されていなかった。そこで、カルボキシフルオレセイン・サクシニミジルエステル (CFSE) 標識した CD4⁺ T_N 細胞を亜致死線量の放射線を照射した宿主マウスに移入し、宿主の小腸、腸間膜リンパ節、脾臓におけるドナー細胞の分裂、分化をそれぞれ別個に観察した。その結果、小腸、腸間膜リンパ節において速い恒常性維持増殖を示す細胞集団の中に、α4β7⁺かつインターロイキン (以下 IL) 17A⁺の表現型を示す T 細胞、すなわち腸管指向性ヘルパー T 17 型 (以下 Th17) 細胞が出現することが分かった。また、速い増殖は OX40 共刺激因子に依存的であった。宿主マウスの腸間膜リンパ節を切除すると、小腸組織における IL-17A⁺の速い増殖を示す細胞が有意に減少した。さらに、宿主マウスに FTY720 を投与し、二次リンパ節からのリンパ球の遊出を阻害したところ、腸間膜リンパ節においては α4β7⁺かつ IL-17A⁺の速い増殖を示すドナー細胞が蓄積し、一方、小腸組織においてはドナー細胞が著明に減少した。これらの結果は、小腸の Th17 細胞の生成には小腸組織ではなく腸間膜リンパ節が重要であることを示唆した。本研究により、腸間膜リンパ節特異的な速い恒常性維持増殖により腸管指向性 Th17 細胞が産生されることが示された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 腸管指向性 Th17 細胞の産生における腸間膜リンパ節の役割

所属専攻・分野名 医科学専攻 免疫学 分野

学籍番号 氏名 河部 剛史

ナイーブ T（以下 T_N ）細胞の恒常性維持増殖は、T 細胞の恒常性維持に重要な役割を果たすとともに、エイズ患者や造血幹細胞移植後の患者における T 細胞数の回復にも必須である。この増殖は、その速さにより「遅い増殖」および「速い増殖」の二つに分類され、速い増殖を経た T_N 細胞はエフェクター T（以下 T_E ）/エフェクター記憶 T（以下 T_{EM} ）細胞へと分化する。 T_{EM} 細胞が腸管組織に豊富に存在することから、腸管関連組織における T 細胞恒常性維持増殖が腸管 T 細胞の生成に重要な役割を果たすとの可能性が想定されていた。しかしながら、こうした「臓器特異的」な恒常性維持増殖はこれまで十分に解明されていなかった。

本学位申請者は、カルボキシフルオレセイン・サクシニミジルエステル（以下 CFSE）標識した $CD4^+$ T_N 細胞を亜致死線量の放射線を照射した宿主マウスに移入し、宿主の小腸、腸間膜リンパ節、脾臓におけるドナー細胞の分裂、分化をそれぞれ別個に観察した。その結果、小腸、腸間膜リンパ節において速い恒常性維持増殖を示す細胞集団の中に、 $\alpha_4\beta_7^+$ かつインターロイキン（以下 IL）17A⁺の表現型を示す T 細胞、すなわち腸管指向性ヘルパー T 17 型（以下 Th17）細胞が出現することを見いだした。また、速い増殖は OX40 共刺激因子に依存的であることを発見した。さらに、宿主マウスの腸間膜リンパ節を切除すると、小腸組織における IL-17A⁺の速い増殖を示す細胞が有意に減少すること、宿主マウスに FTY720 を投与し二次リンパ節からのリンパ球の遊出を阻害すると、腸間膜リンパ節においては $\alpha_4\beta_7^+$ かつ IL-17A⁺の速い増殖を示すドナー細胞が蓄積し小腸組織においてはドナー細胞が著明に減少することを見いだした。これらの結果は、小腸の Th17 細胞の生成には小腸組織ではなく腸間膜リンパ節が重要であることを示唆した。本研究により、腸間膜リンパ節特異的な速い恒常性維持増殖により腸管指向性 Th17 細胞が産生されることが示された。

従来、腸管指向性 Th17 細胞の産生部位について一定の見解が得られていなかったが、上記の結果により、その産生部位のみならず産生制御機構の一端も明らかにされた。これらの発見は、腸管粘膜免疫の制御機構を理解する上で極めて重要な知見である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。